

DIR - PROP - IN

PCT COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

30 AOUT 1999

REÇU LE

PCT

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

BOURGOUIN, André
Société de Conseils Administratifs
et Financiers (S.C.A.F.) - Service
Brevets et Marques
42, rue du Docteur Blanche
F-75016 Paris
FRANCE

INFORMATIONS RELATIVES AUX
OFFICES ELUS QUI ONT RECU
NOTIFICATION DE LEUR ELECTION

(règle 61.3 du PCT)

Date d'expédition (jour/mois/année) 18 août 1999 (18.08.99)		
Référence du dossier du déposant ou du mandataire RS CAS 258		INFORMATION IMPORTANTE
Demande internationale no PCT/FR98/02576	Date du dépôt international (jour/mois/année) 01 décembre 1998 (01.12.98)	Date de priorité (jour/mois/année) 03 décembre 1997 (03.12.97)
Déposant SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) etc		

1. Le déposant est informé que le Bureau international a, conformément à l'article 31.7), notifié à chacun des offices suivants son élection:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

National : AU, BG, BR, CA, CN, CZ, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SE, SK, US

2. Les offices suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle ils sont notifiés de leur élection; la notification de leur élection leur sera envoyée par le Bureau international seulement à leur demande:

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BY, CH, CU, DK, EE, ES, FI, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IS, KE,
KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MW, MX, PT, SD, SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT, UA,
UG, UZ, VN, YU, ZW

3. Il est rappelé au déposant qu'il doit aborder la "phase nationale" auprès de chacun des offices mentionnés ci-dessus avant l'expiration d'un délai de 30 mois à compter de la date de priorité. Pour ce faire, il doit payer la ou les taxes nationales et remettre, si elle est prescrite, une traduction de la demande internationale (article 39.1)a) ainsi que, le cas échéant, une traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international (article 36.3)b) et règle 74.1).

Certains offices ont fixé des délais supérieurs au délai mentionné ci-dessus. Pour des renseignements détaillés au sujet des délais applicables et des actes à accomplir à l'ouverture de la phase nationale auprès d'un office donné, voir le volume II du Guide du déposant du PCT.

L'ouverture de la phase régionale européenne est différée jusqu'à l'expiration d'un délai de 31 mois à compter de la date de priorité pour la totalité des Etats désignés aux fins de l'obtention d'un brevet européen.

→ 3 juin 2000 - déjà noté

→ 3 juillet 2000
déjà noté

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé:

R. Forax

no de téléphone (41-22) 338.83.38

TRAITE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C. 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 18 août 1999 (18.08.99)	
Demande internationale no PCT/FR98/02576	Référence du dossier du déposant ou du mandataire RS CAS 258
Date du dépôt international (jour/mois/année) 01 décembre 1998 (01.12.98)	Date de priorité (jour/mois/année) 03 décembre 1997 (03.12.97)
Déposant DRIEU, Katy	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

02 juillet 1999 (02.07.99)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé R. Forax
no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	no de téléphone: (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

PCT CENTER 1600

FEB 06 2000

RECEIVED

1651

Translation

Applicant's or agent's file reference RS CAS 258 AB/DD	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR98/02576	International filing date (day/month/year) 01 December 1998 (01.12.98)	Priority date (day/month/year) 03 December 1997 (03.12.97)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 35/78		
Applicant SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>1</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 02 July 1999 (02.07.99)	Date of completion of this report 08 March 2000 (08.03.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR98/02576

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-12, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1-6, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. 7-10, filed with the letter of 23 December 1999 (23.12.1999),
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 98/02576

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

In view of the documents cited in the international search report, the subject matter of Claims 1-10 appear to meet the requirements of PCT Article 33(1)-(3) for the following reasons:

D1 (Japan Patent Abstract), which is considered to be closest prior art, describes a medicament containing a ginkgo extract capable of modulating an anaesthetic activity.

It is concluded therein that the ginkgo biloba extracts have an activity within the central nervous system, but no suggestions or indications are provided regarding the fact that the administration of a ginkgo biloba extract might lead to a weakening of withdrawal symptoms and might therefore be useful for preparing a medicament which facilitates withdrawal for people dependent on a substance which causes dependence and/or addiction, such as alcohol, amphetamines, tobacco, and habit-forming drugs (see Claim 1 of the present application).

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

With respect to the last sentence on page 10 of the description (Annex 1), it is unclear why the symptoms are graded from 0 to 3 depending on their severity, but tables I/II contain figures' from 0 to 19.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 10 MAR 2000

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)



Référence du dossier du déposant ou du mandataire RS CAS 258 AB/DD	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR98/02576	Date du dépôt international (jour/mois/année) 01/12/1998	Date de priorité (jour/mois/année) 03/12/1997
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K35/78		RECEIVED JAN 05 2001
Déposant SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D. ... et al.		TECH CENTER 1600/2900

- Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
- Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 1 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 02/07/1999	Date d'achèvement du présent rapport 08.03.00
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Thalmair, M N° de téléphone +49 89 2399 2177 

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR98/02576

I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.*) :

Description, pages:

1-12 version initiale

Revendications, N°:

1-6 version initiale

7-10 reçue(s) le 30/12/1999 avec la lettre du 23/12/1999

2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
☐ des revendications, n°s :
☐ des dessins, feuilles :

3. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

4. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-10
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-10
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-10
	Non : Revendications

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR98/02576

2. Citations et explications

voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :

voir feuille séparée

Concernant le point V

Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

A l'égard des documents cités dans le rapport de Recherche Internationale les objets des revendications 1-10 semblent remplir les conditions énoncées à l'article 33 (1) - (3) PCT pour les raisons suivantes.

D 1 (Japan Patent Abstract), considéré comme l'art antérieur le plus proche, décrit un médicament contenant un extrait de Ginkgo capable de moduler une action anesthésique.

On y conclut que les extraits de Ginkgo biloba présentent une activité dans le domaine nerveux central, mais il n'y a pas de suggestions ou d'indications laissant présumer que l'administration d'un extrait de Ginkgo biloba pourrait avoir pour effet une atténuation des symptômes de sevrage, donc pourrait s'avérer pour préparer un médicament destiné à faciliter le sevrage d'individus dépendants de la consommation d'une substance engendrant une dépendance et/ou une addiction, telle que notamment l'alcool, les amphétamines, le tabac, les drogues toxicomanogènes (voir revendication 1 de la demande présente).

Concernant le point VIII

Observations relatives à la demande internationale

Concernant la dernière phrase sur la page 10 de la description (Annexe I), il n'est pas clair pourquoi les symptômes sont notés de 0 à 3 selon leur intensité, mais les tableaux I / II comprennent des chiffres de 0 à 19.

7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que :

- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente H et Z représente H ;
 - ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente H ;
 - 5 - ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente un radical OH ou O-G_S ;
 - ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente H et Z représente un radical OH ou O-G_S ;
 - ou bien W représente H, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente un
10 radical OH ou O-G_S ;
 - ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical alkoxy linéaire ou ramifié et Z représente H ;
- étant entendu que l'un au moins de W, X, Y ou Z représente un radical O-G_S.

8. Utilisation selon la revendication 6 ou 7, caractérisée en ce que :

- 15 - ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente H et Z représente H ;
- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente H ;
- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical alkoxy linéaire ou ramifié et Z représente H ;
- 20 étant entendu que l'un au moins de W, X, Y ou Z représente un radical O-G_S.

9. Utilisation d'un ginkgolide ou d'un de ses dérivés glycosylés, alkoxylés ou acétylés, ou d'un sel pharmaceutiquement actif de ces derniers pour préparer un médicament destiné à faciliter le sevrage d'individus dépendants de la consommation d'une substance engendrant une accoutumance et/ou une assuétude, telle notamment l'alcool, les
25 amphétamines, le tabac, les drogues toxicomanogènes.

10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que le ginkgolide est le ginkgolide A ou le ginkgolide B.



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 35/78	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/27943 (43) Date de publication internationale: 10 juin 1999 (10.06.99)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/02576</p> <p>(22) Date de dépôt international: 1er décembre 1998 (01.12.98)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 97/15230 3 décembre 1997 (03.12.97) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; 51/53, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): DRIEU, Katy [FR/FR]; 2, rue de Vouillé, F-75015 Paris (FR).</p> <p>(74) Mandataire: BOURGOUIN, André; Société de Conseils Administratifs et Financiers (S.C.A.F.) – Service Brevets et Marques, 42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>
<p>(54) Title: USE OF GINKGO BILOBA EXTRACTS FOR PREPARING A MEDICINE</p> <p>(54) Titre: UTILISATION D'EXTRAITS DE GINKGO BILOBA POUR PRÉPARER UN MÉDICAMENT</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns the use of ginkgo biloba extracts for preparing a medicine for facilitating the withdrawal of individuals dependent on the consumption of a substance generating dependence and/or addiction, such as alcohol, amphetamines, tobacco and addictive drugs.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention concerne l'utilisation d'extraits de Ginkgo biloba pour préparer un médicament destiné à faciliter le sevrage d'individus dépendants de la consommation d'une substance engendrant une dépendance et/ou une addiction, telle notamment l'alcool, les amphétamines, le tabac, les drogues toxicomanogènes.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce		de Macédoine	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun		démocratique de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

UTILISATION D'EXTRAITS DE GINKGO BILOBA POUR PREPARER UN MEDICAMENT

L'invention concerne l'utilisation d'extraits de Ginkgo biloba pour préparer un médicament destiné à faciliter le sevrage d'individus dépendants de la consommation d'une substance engendrant une dépendance et/ou une addiction, telle notamment l'alcool, les amphétamines, le tabac, les drogues toxicomanogènes.

- 5 Il est déjà connu que les extraits de Ginkgo biloba présentent une activité dans le domaine cardio-vasculaire (notamment la réduction de l'adhésion des plaquettes), dans le domaine nerveux central (notamment une activité neuroprotective) ou dans le système neuro-sensoriel (notamment une protection rétinienne) ; cf. par exemple DeFeudis et coll., Ginkgo Biloba Extract (EGb 761[®]), Pharmaceutical Activities and Clinical applications
10 (Elsevier, Paris, 1991). Leur préparation a fait l'objet d'un certain nombre de brevets, parmi lesquels on peut citer les brevets européens EP 431 535 et EP 431 536, et le brevet américain US 5,389,370.

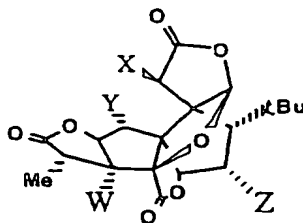
- Or la demanderesse vient de trouver que certains extraits de Ginkgo biloba possèdent en outre de nouvelles propriétés pharmacologiques intéressantes, à savoir de faciliter le
15 sevrage de sujets alcooliques ou drogués, et de façon plus générale de sujets dépendants d'une substance engendrant une dépendance et/ou une addiction. Elle a pu constater que l'administration de ces extraits a pour effet une atténuation des symptômes de sevrage.

- L'invention a donc pour objet l'utilisation de ces extraits pour préparer un médicament destiné à faciliter le sevrage d'individus dépendants de la consommation d'une substance
20 engendrant une dépendance et/ou une addiction, telle notamment l'alcool, les amphétamines, le tabac, les drogues toxicomanogènes.

- Par drogues toxicomanogènes, on entend notamment la morphine et ses dérivés, l'opium et les drogues opiacées, la cocaïne, le crack, et de façon plus générale toutes les substances, y compris toute substance médicamenteuse, dont un sujet peut devenir
25 dépendant.

Par extrait de *Ginkgo biloba*, on entend au moins un des composés individuels qui puisse être obtenu par extraction de l'arbre de *Ginkgo biloba* L., et notamment un composé flavonoïdique ou un terpène tel un ginkgolide ou un bilobalide, ou encore un mélange de ces derniers. De préférence, l'extrait utilisé sera tel qu'il contienne une quantité efficace de ginkgolides. Pour les utilisations selon l'invention, on pourra par exemple choisir un

Par ginkgolide, on entend tous les ginkgolides naturels obtenus à partir de l'arbre de *Ginkgo biloba*, ainsi que les ginkgolides synthétiques et leurs dérivés (résultant par exemple d'une réaction d'acétylation ou d'alkoxylation) et sels pharmaceutiquement actifs. Les ginkgolides utilisés pourront par exemple être le ginkgolide A, le ginkgolide B, le ginkgolide C, le ginkgolide J ou le ginkgolide M (structures données dans le schéma ci-dessous ; ces composés peuvent être isolés à partir d'extraits de feuilles de *Ginkgo biloba* - voir *GINKGOLIDES, Chemistry, Biology, Pharmacology and Clinical Perspectives*, Edité par P. Braquet, J.R. Prous Science Publishers, notamment Volumes 1 (1988) et 2 (1989)). On pourra également utiliser des dérivés glycosylés de ginkgolides ou de dérivés alkoxylés ou acétylés de ginkgolides. Par dérivé alkoxylé de ginkgolide, on entend un dérivé de ginkgolide comportant au moins un groupe alkoxy, linéaire ou ramifié, à la place d'un groupe hydroxy (ces composés sont décrits dans la demande de brevet français FR 88.14392). De la même façon, par dérivé acétylé de ginkgolide, on entend un dérivé de ginkgolide comportant au moins un groupe acétate à la place d'un



Ginkgolide	W	X	Y	Z
A	OH	OH	H	H
B	OH	OH	OH	H
C	OH	OH	OH	OH
J	OH	OH	H	OH
M	H	OH	OH	OH

Structure des ginkgolides A, B C, J et M

Par extrait de type EGb 761, on entend un extrait de composition sensiblement identique à celle de l'extrait standardisé EGb 761 tel qu'il a été défini notamment dans l'article suivant : K. Drieu, La presse médicale, 31, 25 septembre 1986, supplément consacré à l'extrait de Ginkgo biloba (EGb 761), 1455-1457 ; ou dans les brevets européens

5 EP 431 535 et EP 431 536 ; par extrait de type EGb 761, on entend donc notamment des extraits de Ginkgo biloba comprenant de 20 à 30 % de flavoneglycosides, de 2,5 à 4,5 % de ginkgolides A, B, C et J, de 2 à 4 % de bilobalide, moins de 10 % de proanthocyanidines et moins de 10 ppm, et de préférence moins de 5 ppm, de composés de type alkylphénols, et en particulier les extraits de Ginkgo biloba comprenant environ

10 24 % de flavoneglycosides, 3,1 % de ginkgolides A, B, C et J, 2,9 % de bilobalide, 6,5 % de proanthocyanidines et moins de 1 ppm de composés de type alkylphénols. Par extrait de type CP 401, on entend des extraits tels que ceux qui sont présentés dans le brevet US 5,389,370, notamment les extraits de Ginkgo biloba contenant de 5,5 à 8 % de ginkgolides A, B, C et J, de 40 à 60 % de flavoneglycosides et de 5 à 7 % de

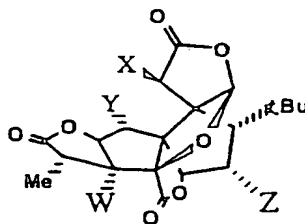
15 bilobalide, et tout particulièrement les extraits contenant environ 7 % de ginkgolides A, B, C et J, 50 % de flavoneglycosides et 6 % de bilobalide.

Selon un autre aspect de l'invention, l'extrait de Ginkgo biloba utilisé comportera plus de 5 % de ginkgolides, et plus préférentiellement plus de 50 % de ginkgolides.

L'invention concerne aussi l'utilisation d'un ginkgolide ou d'un de ses dérivés ou sels

20 pharmaceutiquement actifs pour préparer un médicament destiné à faciliter le sevrage d'individus dépendants de la consommation d'une substance engendrant une dépendance et/ou une addiction, telle notamment l'alcool, les amphétamines, le tabac, les drogues toxicomanogènes. De préférence, le ginkgolide utilisé pour cet aspect de l'invention sera le ginkgolide A ou le ginkgolide B.

25 L'invention concerne également l'utilisation d'un composé de formule générale (I)



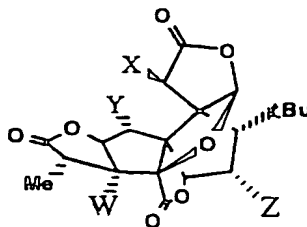
(I)

dans laquelle W, X, Y et Z représentent indépendamment les radicaux H, OH, alkoxy linéaire ou ramifié ou O-G_S, G_S-OH représentant un mono- ou un disaccharide, ou un de leurs dérivés ou analogues,

étant entendu que l'un au moins de W, X, Y ou Z représente un radical O-G_S,

pour préparer un médicament destiné à faciliter le sevrage d'individus dépendants de la consommation d'une substance engendrant une dépendance et/ou une addiction, telle notamment l'alcool, le tabac, les amphétamines, les drogues toxicomanogènes.

- 5 L'invention concerne de préférence l'utilisation d'un composé de formule générale (I)



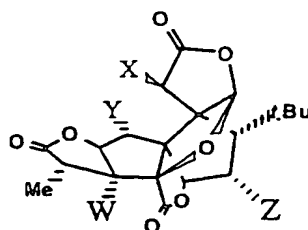
(I)

dans laquelle X représente un radical OH ou O-G_S, G_S-OH représentant un mono- ou un disaccharide, ou un de leurs dérivés ou analogues, et :

- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente H et Z représente H ;
- 10 - ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente H ;
- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente un radical OH ou O-G_S ;
- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente H et Z représente un radical
- 15 OH ou O-G_S ;
- ou bien W représente H, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente un radical OH ou O-G_S ;
- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical alkoxy linéaire ou ramifié et Z représente H ;
- 20 étant entendu que l'un au moins de W, X, Y ou Z représente un radical O-G_S,

pour préparer un médicament destiné à faciliter le sevrage d'individus dépendants de la consommation d'une substance engendrant une dépendance et/ou une addiction, telle notamment l'alcool, le tabac, les amphétamines, les drogues toxicomanogènes.

L'invention concerne tout particulièrement l'utilisation d'un composé de formule générale (I)



(I)

dans laquelle X représente un radical OH ou O-G_S, G_S-OH représentant un mono- ou un
5 disaccharide, ou un de leurs dérivés ou analogues, et :

- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente H et Z représente H ;

- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z
représente H ;

- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical alkoxy linéaire
10 ou ramifié et Z représente H ;

étant entendu que l'un au moins de W, X, Y ou Z représente un radical O-G_S,

pour préparer un médicament destiné à faciliter le sevrage d'individus dépendants de la
consommation d'une substance engendrant une dépendance et/ou une addiction, telle
notamment l'alcool, le tabac, les amphétamines, les drogues toxicomanogènes.

15 Par radical alkoxy linéaire ou ramifié, on entend dans la présente description un radical
alkoxy dont la chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, compte de 1 à 6 atomes de carbone.
Par dérivé ou analogue des mono- ou disaccharides, on entend des composés comme la
N-acétylglucosamine, la N-acétylalosamine, la galactosamine, la mannoseamine, la N-
tosylhydrazone, etc.

20 De préférence, O-G_S sera choisi de telle sorte que G_S-OH appartienne au groupe composé
de l'abéquose, du rhamnose, de l'arabinose, du ribose, du xylose, du 2-déoxy-ribose, du
glucose, du galactose, du mannose, du 2-déoxyglucose, du fructose, du fucose, de la N-
acétylglucosamine, de la N-acétylalosamine, de la galactosamine, de la mannosamine, du
saccharose, du lactose, du maltose, du cellobiose et du tréhalose. De façon encore plus
25 préférentielle, O-G_S sera choisi de telle sorte que G_S-OH appartienne au groupe composé
du glucose et du lactose.

L'invention concerne donc également l'utilisation de dérivés glycosylés des ginkgolides, plus particulièrement ceux des ginkgolides A et B, les groupes glycosyle adaptés pour l'invention étant décrits précédemment.

- 5 Les différents procédés pour obtenir les dérivés glycosylés des ginkgolides ou des ginkgolides alkoxylés (c'est à dire ceux résultant d'une réaction de glycosylation effectuée sur au moins un des groupes OH des ginkgolides ou de leurs dérivés alkoxylés) sont décrits dans la publication suivante : Weber, M. et Vasella, A., *Helv. Chim. Acta*, 80 (1997), 2352-2367.

- 10 Les compositions pharmaceutiques comprenant un composé de l'invention peuvent être sous forme de solides, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire.

- 15 Les compositions pharmaceutiques comprenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

- 20 L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique, orale, parentérale, par injection (intramusculaire, sous-cutanée, intraveineuse, etc.), etc.

La dose d'administration envisagée pour un médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg à 10 g suivant le type de substance dont le sujet à traiter est dépendant.

- 25 A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.

Etude pharmacologique des produits de l'invention :**1. Etude des effets des extraits de Ginkgo biloba sur la dépendance de l'alcool :**

Deux études ont été menées : l'une porte sur les effets de l'EGb 761, l'autre sur les effets
5 d'un autre extrait de Ginkgo biloba, le CP 401, lequel ne contient pas de bilobalide mais
deux fois plus de ginkgolides que l'EGb 761 (6 %).

1) Des rats sont traités pendant 15 jours avec de l'alcool (on leur donne de l'éthanol à
10 % dans leur eau de boisson pendant la première semaine et de l'éthanol à 12,5 %
ensuite). On leur administre par voie orale (gavage) 50 ou 100 mg/kg d'EGb 761 par jour
10 durant les 5 jours qui précèdent l'arrêt de l'absorption d'alcool (à partir du 11^e jour) et les
3 jours qui suivent cet arrêt.

Les symptômes comportementaux ont été évalués durant les 3 jours suivant l'arrêt de
l'absorption d'alcool chez trois groupes de rats (n=6) : le groupe témoin n'ayant reçu que
de l'alcool, un groupe ayant reçu l'alcool et un traitement à 50 mg/kg d'EGb 761 et un
15 autre groupe ayant reçu l'alcool et un traitement à 100 mg/kg d'EGb 761, les traitements à
l'EGb 761 ayant été administrés dans les conditions décrites ci-dessus. Les résultats de
ces essais sont représentés sur le tableau (I) que l'on trouvera en annexe I.

On constate chez les animaux ayant reçu de l'EGb 761 que les symptômes de sevrage (7
critères) sont diminués de façon dose-dépendante et que les animaux ont également une
20 hyperactivité motrice diminuée.

2) Des rats sont traités pendant 15 jours avec de l'alcool (on leur donne de l'éthanol à
10 % dans leur eau potable pendant la première semaine et de l'éthanol à 12,5 %
ensuite). On leur administre par voie orale (gavage) 50 mg/kg d'extrait CP 401 par jour
durant les 5 jours qui précèdent l'arrêt de l'absorption d'alcool (à partir du 11^e jour) et les
25 3 jours qui suivent cet arrêt.

Les symptômes comportementaux ont été évalués durant les 3 jours suivant l'arrêt de
l'absorption d'alcool chez trois groupes de rats (n=6) : le groupe témoin n'ayant reçu que
de l'alcool et l'autre groupe ayant reçu l'alcool et un traitement à 50 mg/kg d'extrait
CP 401 administré dans les conditions décrites ci-dessus. Les résultats de ces essais sont
30 représentés sur le tableau (II) que l'on trouvera en annexe I.

On constate que les animaux qui ont reçu l'extrait CP 401 présentent une diminution des symptômes liés au sevrage par rapport aux animaux témoins intoxiqués.

2. Etude des effets des extraits de Ginkgo biloba sur la sensibilisation à l'amphétamine :

- 5 Une injection d'amphétamine (0,5 mg/kg IP) entraîne chez le rat une hyperactivité motrice (mesurée par actimétrie). L'administration, répétée tous les deux jours, huit fois, de la même dose d'amphétamine entraîne une augmentation progressive de l'activité locomotrice : ce phénomène est appelé "sensibilisation".

- 10 Des rats (n=8) soumis à l'administration d'amphétamine telle que décrite ci-dessus ont été soumis les 8 jours qui précèdent l'administration d'amphétamine et pendant toute la durée cette administration à un traitement par voie orale d'une dose d'EGB 761 de 100 mg/kg par jour ou d'une dose de 5 mg/kg par jour de ginkgolide A .

- 15 La mesure d'actimétrie a été effectuée durant 1 h après l'administration de l'amphétamine aux 9^e (premier jour d'administration d'amphétamine), 13^e, 17^e, 21^e et 25^e jour. Les résultats de ces essais sont représentés sur la A que l'on trouvera en annexe II.

On constate que la sensibilisation comportementale à l'amphétamine est réduite chez les animaux qui ont reçu du ginkgolide A à 5 mg/kg par jour. Un effet encore meilleur et tout à fait significatif est observé avec EGB 761 à 100 mg/kg par jour .

3. Etude des effets de l'extrait de Ginkgo biloba EGB 761 sur le syndrome de sevrage morphinique :

- 20 Des rats sont traités toutes les 8 heures (3 fois par jour) pendant 10 jours avec une dose de morphine par voie sous-cutanée entraînant une hyperactivité motrice (mesure par actimétrie). Le 11^e jour, on leur administre de la naloxone (3 mg/kg IP) et les signes de sevrage sont observés pendant 60 minutes : une série de signes comportementaux est comptabilisée, une série mesurée (hypothermie, perte de poids) ou bien une série cotée (échelle à 4 niveaux).

- 25 Deux groupes de 8 rats sont traités par l'EGB 761 (50 ou 100 mg/kg par jour) pendant 4 jours avant l'administration de naloxone et 2 heures avant celle-ci. Un groupe de rats témoins intoxiqués ne reçoit que les injections de morphine avant la naloxone et un
30 groupe témoins absolus ne reçoit que la naloxone.

L'analyse statistique entre les lots est faite avec les tests suivants : Anova paramétrique, test de Barlett pour vérifier l'homogénéité des variances et test de Dunnett pour comparaisons multiples.

Les résultats quantifiés par comptage pour les différents paramètres comportementaux
5 analysés sont repris dans le tableau (III) que l'on trouvera en annexe III.

ANNEXE I

Traitement (mg/kg)	TRE	EBR	CLA	SAC	MOT	EVA	SAU
aucun	7	17	15	12	11	6	5
EGb 761 (50)	5	9	8	6	6	3	2
EGb 761 (100)	0	5	4	2	3	0	1

Tableau I - Influence d'un traitement par la substance EGb 761 sur le nombre d'observations de chacun des symptômes d'abstinence au temps 24 heures post-sevrage

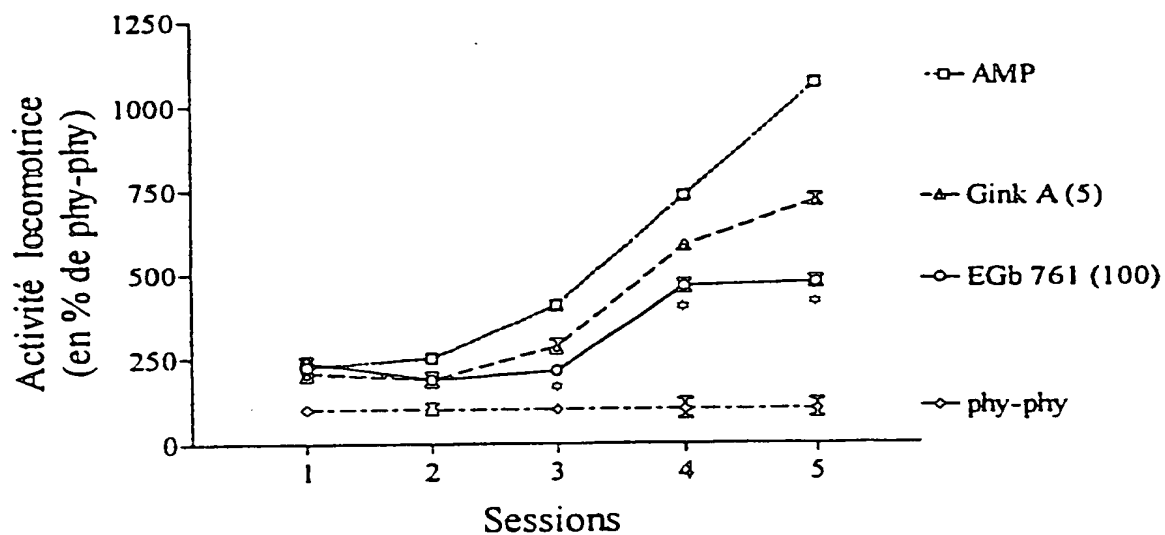
Traitement (mg/kg)	TRE	EBR	CLA	SAC	MOT	EVA	SAU
aucun	6	19	12	15	9	6	6
CP 401 (50)	4	11	6	7	5	4	3

Tableau II - Influence d'un traitement par la substance CP 401 sur le nombre d'observations de chacun des symptômes d'abstinence au temps 24 heures post-sevrage

Légende commune aux tableaux I et II

TRE : tremblements du corps
 EBR : ébrouements
 CLA : claquements des dents
 SAC : saccades des oreilles
 MOT : activité motrice
 EVA : tentatives d'évasion
 SAU : sauts / sursauts

Les symptômes sont notés de 0 à 3 selon leur intensité (0 = faible ; 3 = très prononcée).

ANNEXE II**Effet des substances EGb 761 et Ginkgolide A sur la sensibilisation à l'amphétamine**

(°) significativement différent du groupe amphétamine ($p < 0.05$)

A

ANNEXE III

Symptômes	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
Sauts	0,0 ± 0,0	1,00 ± 0,33	0,50 ± 0,19
Redressements	9,88 ± 1,03	1,13 ± 0,40	5,63 ± 1,00
Ebrouements	0,25 ± 0,16	2,75 ± 0,70	0,88 ± 0,29
Saccades de la tête	0,0 ± 0,0	5,50 ± 1,13	2,43 ± 0,48
Baillements	0,75 ± 0,41	2,00 ± 0,78	0,88 ± 0,40
Claquements ou grincements de dents	0,0 ± 0,0	4,75 ± 0,86	1,75 ± 0,45
Enfouissements	0,25 ± 0,16	1,38 ± 0,46	0,25 ± 0,16
Grattages excessifs	0,0 ± 0,0	1,13 ± 0,48	0,38 ± 0,26
Toilettes	6,00 ± 1,39	1,38 ± 0,53	4,25 ± 1,31

Tableau III - Influence d'un traitement par la substance EGb 761 sur le nombre d'observations de chacun des symptômes d'abstinence lors d'un sevrage morphinique

Légende :

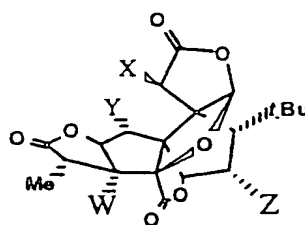
Groupe 1 : contrôle ;

Groupe 2 : groupe traité uniquement à la morphine (3 fois 10 mg/kg/jour) ;

Groupe 3 : groupe traité à la morphine et à l'EGb 761 à une dose de 100 mg/kg.

Revendications

1. Utilisation d'un extrait de Ginkgo biloba pour préparer un médicament destiné à faciliter le sevrage d'individus dépendants de la consommation d'une substance engendrant une dépendance et/ou une addiction, telle notamment l'alcool, les amphétamines, le tabac, les drogues toxicomanogènes.
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'extrait de Ginkgo biloba est un extrait de type EGb 761.
3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'extrait de Ginkgo biloba est un extrait de type CP 401.
4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'extrait de Ginkgo biloba contient au moins 5 % de ginkgolides.
5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'extrait de Ginkgo biloba contient au moins 50 % de ginkgolides.
6. Utilisation d'un composé de formule générale (I)



(I)

dans laquelle W, X, Y et Z représentent indépendamment les radicaux H, OH, alkoxy linéaire ou ramifié ou O-G_S, G_S-OH représentant un mono- ou un disaccharide, ou un de leurs dérivés ou analogues,

étant entendu que l'un au moins de W, X, Y ou Z représente un radical O-G_S,

- pour préparer un médicament destiné à faciliter le sevrage d'individus dépendants de la consommation d'une substance engendrant une dépendance et/ou une addiction, telle notamment l'alcool, les amphétamines, le tabac, les drogues toxicomanogènes.

7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que :

- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente H et Z représente H ;
- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente H ;
- 5 - ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente un radical OH ou O-G_S ;
- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente H et Z représente un radical OH ou O-G_S ;
- ou bien W représente H, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente un radical
10 OH ou O-G_S ;
- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical alkoxy linéaire ou ramifié et Z représente H ;

étant entendu que l'un au moins de W, X, Y ou Z représente un radical O-G_S.

8. Utilisation selon la revendication 6 ou 7, caractérisée en ce que :

- 15 - ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente H et Z représente H ;
- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente H ;
- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical alkoxy linéaire ou ramifié et Z représente H ;

20 étant entendu que l'un au moins de W, X, Y ou Z représente un radical O-G_S.

9. Utilisation d'un ginkgolide ou d'un de ses dérivés ou sels pharmaceutiquement actifs pour préparer un médium médicament destiné à faciliter le sevrage d'individus dépendants de la consommation d'une substance engendrant une accoutumance et/ou une assuétude, telle notamment l'alcool, les amphétamines, le tabac, les drogues toxicomanogènes.

25 10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que le ginkgolide est le ginkgolide A ou le ginkgolide B.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 98/02576

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K35/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 018, no. 046 (C-1157), 25 January 1994 & JP 05 271083 A (DAICEL CHEM IND LTD; OTHERS: 01), 19 October 1993 see abstract	1
A	EP 0 436 129 A (MONTANA LIMITED) 10 July 1991 cited in the application	
A	EP 0 431 536 A (SCHWABE WILLMAR GMBH & CO) 12 June 1991 cited in the application	
A	EP 0 431 535 A (SCHWABE WILLMAR GMBH & CO) 12 June 1991 cited in the application	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 February 1999

Date of mailing of the international search report

04/03/1999

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rempp, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/02576

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0436129 A	10-07-1991	DE 3940094 A	06-06-1991
		AT 120961 T	15-04-1995
		CA 2031384 A	05-06-1991
		DE 69018601 D	18-05-1995
		DE 69018601 T	17-08-1995
		ES 2070981 T	16-06-1995
		JP 2503107 B	05-06-1996
		JP 3264533 A	25-11-1991
		US 5389370 A	14-02-1995
EP 0431536 A	12-06-1991	DE 3940092 A	06-06-1991
		AT 125156 T	15-08-1995
		CA 2031386 A	05-06-1991
		DE 69021019 D	24-08-1995
		DE 69021019 T	21-12-1995
		DK 431536 T	04-09-1995
		ES 2024399 T	16-09-1995
		GR 91300123 T	20-03-1992
		GR 3017482 T	31-12-1995
		JP 1996451 C	08-12-1995
		JP 3279332 A	10-12-1991
		JP 7025687 B	22-03-1995
		US 5322688 A	21-06-1994
EP 0431535 A	12-06-1991	DE 3940091 A	06-06-1991
		CA 2031385 A	05-06-1991
		DE 69007035 D	07-04-1994
		DE 69007035 T	01-06-1994
		DK 431535 T	28-03-1994
		ES 2024400 T	16-04-1994
		GR 91300122 T	20-03-1992
		JP 2045722 C	25-04-1996
		JP 3279331 A	10-12-1991
		JP 7076176 B	16-08-1995
		US 5399348 A	21-03-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Let e Internationale No

PCT/FR 98/02576

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 A61K35/78

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 018, no. 046 (C-1157), 25 janvier 1994 & JP 05 271083 A (DAICEL CHEM IND LTD;OTHERS: 01), 19 octobre 1993 voir abrégé	1
A	EP 0 436 129 A (MONTANA LIMITED) 10 juillet 1991 cité dans la demande	
A	EP 0 431 536 A (SCHWABE WILLMAR GMBH & CO) 12 juin 1991 cité dans la demande	
A	EP 0 431 535 A (SCHWABE WILLMAR GMBH & CO) 12 juin 1991 cité dans la demande	

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 février 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

04/03/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Rempp, G

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der. Internationale No

PCT/FR 98/02576

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0436129 A	10-07-1991	DE 3940094 A	06-06-1991
		AT 120961 T	15-04-1995
		CA 2031384 A	05-06-1991
		DE 69018601 D	18-05-1995
		DE 69018601 T	17-08-1995
		ES 2070981 T	16-06-1995
		JP 2503107 B	05-06-1996
		JP 3264533 A	25-11-1991
		US 5389370 A	14-02-1995
EP 0431536 A	12-06-1991	DE 3940092 A	06-06-1991
		AT 125156 T	15-08-1995
		CA 2031386 A	05-06-1991
		DE 69021019 D	24-08-1995
		DE 69021019 T	21-12-1995
		DK 431536 T	04-09-1995
		ES 2024399 T	16-09-1995
		GR 91300123 T	20-03-1992
		GR 3017482 T	31-12-1995
		JP 1996451 C	08-12-1995
		JP 3279332 A	10-12-1991
		JP 7025687 B	22-03-1995
		US 5322688 A	21-06-1994
EP 0431535 A	12-06-1991	DE 3940091 A	06-06-1991
		CA 2031385 A	05-06-1991
		DE 69007035 D	07-04-1994
		DE 69007035 T	01-06-1994
		DK 431535 T	28-03-1994
		ES 2024400 T	16-04-1994
		GR 91300122 T	20-03-1992
		JP 2045722 C	25-04-1996
		JP 3279331 A	10-12-1991
		JP 7076176 B	16-08-1995
		US 5399348 A	21-03-1995